

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N^o

THÈSE

POUR LE

169

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie, Céline, Lucie, Hélène BERRY

Née le 27 Septembre 1909 à Paris

Le rôle des hormones

dans

certaines cirrhoses hépatiques

Président : TANON, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie, Céline, Lucie, Hélène BERRY

Née le 27 Septembre 1909 à Paris

Le rôle des hormones dans certaines cirrhoses hépatiques

Président : TANON, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
Hygiène et clinique de la première enfance	FIESSINGER.
Clinique des maladies des enfants	LOEPER.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	RATHERY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEREBOULLET.
Clinique des maladies du système nerveux	NOBECOURT.
Clinique des maladies infectieuses	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique chirurgicale	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique	GUILLAIN.
Clinique urologique	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements	CUNEO.
Clinique gynécologique	GOSSET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GREGOIRE.
Clinique thérapeutique médicale	LENORMANT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	VELTER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique propédeutique	COUVELAIRE.
Clinique de la tuberculose	JEANNIN.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LEVY-SOLAL.
Clinique de cardiologie	MOCQUOT.
Clinique de neuro-chirurgie	OMBREDANNE.
Assistance médico-sociale	HARVIER.
Professeurs sans chaire	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARDParasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimen-
 tale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
 gicale.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHEVALLIER..		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G)..		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIEDELIEVRE..			
SEZARY			

MM.

ECALLE	Clinique obstétricale
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

Monsieur le docteur ALBERT BERRY

A MA MERE

A MES FRERES ET SŒURS

A LA MEMOIRE DE MA TANTE

ET A MON ONCLE

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

L'étude de l'action synergique des glandes endocrines est complexe et de date relativement récente. La complexité du problème provient du fait que l'action des glandes endocrines n'est jamais isolée. Si, expérimentalement, on peut étudier l'action d'une glande sur une autre, en pathologie on se trouve constamment devant des syndromes pluriglandulaires.

Ces syndromes sont caractérisés par la coexistence, chez le même sujet, de syndromes variés que l'on peut rattacher à une viciation dans le fonctionnement du système des glandes vasculaires sanguines.

Deux hypothèses sur le mécanisme d'apparition de ces syndromes ont été admises par la majorité des auteurs. Ou bien il s'agit d'une lésion primitive d'une glande dont le trouble retentit sur les autres, ou bien ces symptômes résultent de lésions simultanées de toutes les glandes par une même cause ou par des causes différentes.

Quant à la première hypothèse, on peut ajouter que si la lésion primitive ne provoque pas irrémédiablement un état morbide des autres glandes, elle peut, par son retentissement, préparer le terrain, en diminuant la résistance à l'action future des maladies, comme la tuberculose ou la syphilis, et des produits toxiques (alcool, plomb, etc...).

Nous allons limiter notre attention à l'intervention des glandes endocrines au cours de certaines cirrhoses, plus

particulièrement des cirrhoses pigmentaires. Nous résumerons brièvement les faits physiologiques connus de l'action des glandes endocrines sur le foie, et le phénomène inverse.

Le foie, par ses actions diverses sur les matières grasses et protéiques, sur les corps cétoniques et la créatine, par son action uréopoiétique, antitoxique, martiale et glycogénétique, est un des principaux organes de l'économie. Il est donc, par cette multitude d'actions, en rapport avec d'autres glandes et toute perturbation hormonale retentit sur lui. Ainsi l'injection d'extrait thyroïdien favorise la glycogénèse, qui, prolongée, provoque l'hyperglycémie et la glycosurie.

L'action de la surrénale est importante. L'adrénaline active la transformation du glycogène en sucre. L'extirpation des surrénales diminue la capacité fonctionnelle du foie.

La rate, par sa fonction hémolytique, prépare la biligénie hépatique, et ses altérations expliquent le développement de certains ictères. Expérimentalement, le retentissement des altérations du foie sur la rate est démontré par l'expérience de Rist et Ribadeau-Dumas. L'injection de taurocholate de soude à des animaux, provoque une splénomégalie qui semble traduire une action défensive contre le poison biliaire. Les lapins auxquels on a extirpé la rate succombent quand on leur injecte du taurocholate, tandis que les témoins non splénectomisés, supportent bien l'injection.

L'extirpation des parathyroïdes provoque une atteinte du parenchyme hépatique; par ailleurs, l'injection d'extrait hépatique aux animaux parathyroïdectomisés prolonge leur existence. Enfin, dernièrement, certains au-

teurs ont constaté la présence des hormones hypophysaires dans les urines des malades atteints de cirrhose pigmentaire (Ledoux et Baufle, Collin et Drouet).

Nous nous proposons de citer quelques observations caractéristiques et nous essaierons, après une étude serrée des faits, de dégager quelques points intéressant l'étiologie de certaines cirrhoses hépatiques.

ETUDE CLINIQUE

C'est en 1895 que Gilbert et Fournier ont décrit une cirrhose biliaire qui peut revêtir chez l'enfant des caractères spéciaux. La rate acquiert souvent des proportions inusitées; on observe, en même temps, un ralentissement très marqué et même un arrêt de la croissance.

En 1912, Claude et Sourdel ont attiré l'attention sur les dystrophies glandulaires et notamment les dystrophies génitales au cours des hémosidéroses viscérales. Ils citent les cas de deux malades. Le premier malade présentait un syndrome constitué par la pigmentation des téguments, l'asthénie, l'abaissement de la pression artérielle et surtout la disparition des caractères sexuels secondaires, avec atrophie relative des testicules. Chez le deuxième malade, le tableau clinique était dominé par les signes dus à une atteinte des glandes à sécrétion interne; l'atrophie testiculaire, avec disparition des caractères sexuels secondaires, était le caractère le plus frappant.

Ce syndrome clinique, vérifié anatomiquement, a montré les lésions du foie, de la rate et des diverses glandes endocrines et particulièrement une surcharge de ces organes en pigments. Claude et Sourdel ont conclu que cette surcharge pigmentaire, due à une destruction glandulaire toxique, a été la cause des perturbations fonctionnelles des glandes à sécrétion interne. Cette surcharge s'ajoutait sans doute aux altérations cellulaires légères résultant de la tuberculose ou de l'alcoolisme et expli-

quait l'apparition des phénomènes d'insuffisance glandulaire chez ces malades.

En 1927, Althausen et Kerr rapportent deux observations de cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire s'accompagnant, dans un cas, d'atrophie prostatique, de chute de poids et d'une hypotension artérielle notable.

En 1928, Wegener publia deux cas d'hémochromatose familiale avec chute de poids, et un cas avec atrophie des testicules et des vésicules séminales.

Wood et Fritz-Hugh, en 1929, Siebert, Keith et Mac Nair, en 1930, ainsi que Rattery, ont fait des constatations analogues.

En 1931, Villaret Bith, Bernal et Guillain ont individualisé un syndrome pluriglandulaire à participation hépatique.

Nous allons citer une observation résumée de ces auteurs; elle est importante pour l'étude étiologique de ce syndrome.

OBSERVATION I (résumée)

(par MM. Villaret, Henri Bith et Gillain)

Mme L..., 45 ans, plongeuse dans un restaurant, entre à l'hôpital parce que, depuis une quinzaine de jours, ses jambes ont notablement enflé. Rien à noter dans les antécédents personnels, si ce n'est une fièvre typhoïde à 17 ans, sans complication. Mariée à 29 ans, elle n'a ni enfants, ni fausses couches. Mère morte à 67 ans d'une

pneumonie. Père inconnu. Mari bien portant. Trois sœurs bien portantes. A l'examen, on constate : facies couperosé, léger tremblement des doigts. Elle accuse des pituites matinales et des épistaxis fréquentes. Abdomen augmenté de volume, circulation collatérale; pas d'ascite. Le foie est augmenté de volume. La rate est grosse. En même temps, on constate l'absence de système pileux au niveau du pubis. Poils axillaires, très rares. Bien réglée de 14 à 18 ans, a commencé d'avoir des règles très irrégulières à ce moment. Ménopause à 41 ans. Au toucher vaginal, l'utérus semble petit. L'examen montre l'absence absolue de la moitié externe des sourcils. A la base du cœur existe, au foyer aortique, un souffle systolique. Les réflexes tendineux et oculaires sont normaux. Poumons normaux. T. A. 11,5-9 au Vaquez. Formule sanguine normale. La glycémie est normale. Existence d'ani-surie, le taux des urines variant d'un jour à l'autre, sans que change la quantité de liquide ingéré.

La recherche du métabolisme basal a donné les résultats suivants :

Premier examen : 5,55 % au dessus de la normale.

Deuxième examen : 25 % au-dessus de la normale.

Troisième examen : 5,55 % au-dessus de la normale.

Après avoir pratiqué des injections quotidiennes de thyroxine pendant huit jours, le M. B. s'est élevé à 35 % au-dessus de la normale.

Ainsi, on peut mettre en évidence, chez cette malade, les atteintes du foie, des ovaires et de la thyroïde.

Cette malade a été parfaitement bien portante jusqu'à l'âge de 18 ans, date à laquelle ont apparus les premiers troubles d'ordre ovarien et thyroïdien. L'atteinte hépatique, la dernière en date, est beaucoup plus tardive; ses

premières manifestations apparentes ne sont survenues qu'à 45 ans. L'interrogatoire ne relève, dans l'adolescence, aucun facteur toxique ou infectieux. Le souffle aortique et le B. W. positif dénotent la syphilis acquise.

En 1931, Jona Israeli a réuni sept cas, dans sa thèse sur le syndrome pluriglandulaire à participation hépatique, et il conclut que la cause qui engendre les lésions simultanées de toutes les glandes à sécrétion interne doit être recherchée le plus souvent dans la syphilis, aussi bien héréditaire qu'acquise.

En 1931, Marcel Labbé, Boulin, Azerad et Urhy ont décrit un syndrome sous le nom de « syndrome hépatopancréato-génital », à la suite de quelques observations de malades qui présentaient une association de cirrhose pigmentaire, avec atrophie testiculaire et impuissance génitale, chute des poils et sécheresse de la peau.

Nous rapportons une observation caractéristique dont le malade présente le syndrome sus-décrit.

OBSERVATION II (résumée)

(MM. Labbé, Azerad et Urhy)

M. Q..., 40 ans, marin.

Antécédents personnels : rien d'important à signaler.

A l'âge de 30 ans, séjour dans un sanatorium pour un épisode d'asthénie.

Histoire de la maladie : début, à l'âge de 38 ans, par de l'asthénie, de l'amaigrissement, de l'impuissance géni-

tale avec atrophie testiculaire, de la pigmentation et de la chute de poils.

En août 1930, apparition de la polydipsie.

En novembre 1930, découverte de la glycosurie qui atteignait 66 grammes par litre.

Examen du malade à l'entrée : état de maigreur. Pigmentation grise ardoisée et étendue à l'ensemble du tégument. Disparition quasi complète des poils pubiens et axillaires; raréfaction de la barbe, des moustaches et des cheveux.

Testicules petits, mous; fonctions génitales abolies.

Foie volumineux, consistance dure, cirrhotique.

Rate normale. Cœur, rien à signaler. Tension 11-7 (Vaquez). Poumons normaux. Réflexes rotuliens et achilléens abolis.

Urines : 2 l. 750.

Glycosurie : 219 gr. par 24 heures.

Réaction de Légal +++.

Réaction de Gehrardt +++.

Sang-Urée : 0 gr. 30 p. 1.000.

Métabolisme basal + 32 %.

Epreuve d'hypoglycémie insulinique. Glycémie à jeun : 2 gr. 82.

Glycémie, 2 heures après l'injection intraveineuse de 12 unité d'insuline : 1 gr. 43.

Epreuve thérapeutique : soumis à un régime de 149 gr. d'hydrate de carbone et à 30 unités d'insuline injectée quotidiennement, le malade n'a plus ni sucre ni diacéturie.

L'insuline étant supprimée, la glycosurie réapparaît.

En résumé, il s'agit d'un malade présentant :

a) une cirrhose pigmentaire sans étiologie apparente, associée à un diabète avec acidose et dénutrition banale;

b) de l'atrophie testiculaire avec impuissance génitale, chute des poils et sécheresse de la peau.

L'étude histiologique a montré l'étendue des altérations atrophiques et pigmentaires des glandes endocrines.

En 1930, Paiseau et Oumansky rapportent un cas d'association des lésions de l'encéphale, qui semblent localisées au niveau de l'hypophyse et de la région hypophysaire, avec lésions accusées du foie et de la rate; cette association, comparable à la cirrhose qui accompagne la dégénérescence lenticulaire, s'apparente à la maladie de Wilson (dégénérescence lenticulaire avec cirrhose). Dans ce cas, il s'agissait d'un sujet de 35 ans qui présentait un état pathologique se développant insidieusement depuis l'adolescence et caractérisé par l'acro-mégalo-gigantisme associé à une cirrhose avec splénomégalie. Il présentait en même temps une polyurie importante et durable, ainsi qu'une impuissance sexuelle.

Au cours de la splénectomie d'une rate énorme, on a constaté une cirrhose granuleuse légèrement atrophique; la surface était criblée de granulations saillantes.

Les auteurs ont conclu qu'en l'absence de preuves anatomiques de l'atteinte de l'hypophyse, il y a ce fait clinique de l'association d'un état d'acro-mégalo-gigantisme avec diabète insipide à une cirrhose accompagnée de splénomégalie.

En même temps, de Massary a rapporté une observation d'une malade acromégalique qui est morte d'une cirrhose; elle était glycosurique intermittente et alcoolique.

L'auteur se demande s'il y a une corralation entre l'acromégalie et la cirrhose.

En 1931, Laignel-Lavastine, Troisier et Bouquien publient une observation très intéressante, car la dépilation et autres atteintes glandulaires sont survenues avant la cirrhose.

OBSERVATION III (résumée)

(par Laignel-Lavastine, Troisier et Bouquien)

Malade âgée de 55 ans, présente des troubles de la marche et une fatigue générale depuis un an.

Antécédents personnels sans intérêt. Troubles de la mémoire et alcoolisme.

A l'examen : abdomen météorisé, circulation collatérale, ascite. Le foie n'est pas perceptible, la rate perceptible sur cinq travers de doigt. Autres viscères : normaux. T. A. 12-8.

Diarrhée avec périodes de constipation. Absence de purpuras, d'épistaxis et du signe du lacet. La force musculaire est conservée. Réflexes normaux. Masse musculaire douloureuse. Hyperesthésie cutanée. Tremblement des extrémités, cauchemars et émotivité. Absence de troubles de la menstruation, mais elle n'a pas pu avoir d'enfants et n'a jamais eu de fausses couches. La malade présente une dépilation très nette. Ses cheveux, coupés il y a dix ans, ont à peine repoussé depuis. Ils ne mesurent que quelques centimètres et sont du type myxœdémateux.

Ses aisselles sont glabres, et cette dépilation a été remarquée quand elle était jeune. Le pubis est glabre depuis longtemps. Seuls, les sourcils restent à peu près normaux. Son facies donne l'impression d'une myxœdémateuse.

Les auteurs présentent, dans une autre observation, une malade atteinte d'une cirrhose hépatique associée à une hyperthyroïdie et une insuffisance ovarienne, caractérisées par une dépilation complète des sourcils, du pubis et des aisselles, par la frilosité, torpeur, asthénie, criesthésie et une dysménorrhée jusqu'à 30 ans.

L'autopsie a révélé un foie cirrhotique, petit et dur; ovaires imperceptibles, de la grosseur d'un pois; corps thyroïde, atrophié, pesant 5 grammes.

La fréquence de la dépilation, au cours des cirrhoses, démontre, d'après ces auteurs, qu'il ne s'agit pas d'une coïncidence, mais qu'il y a peut-être une relation plus étroite entre les deux phénomènes. Parmi les facteurs de la dépilation, deux apparaissent comme particulièrement importants : l'insuffisance ovarienne et thyroïdienne. Dans l'observation ci-dessus, ainsi que dans d'autres des mêmes auteurs que nous ne mentionnons pas, la dépilation survient en même temps que la cirrhose, comme si l'alcool agissait simultanément sur le foie, le corps thyroïde et l'ovaire.

Ces auteurs sont frappés par le parallélisme de l'évolution des symptômes cirrhotiques et endocriniens. Pour eux, l'avenir seul tranchera la question de savoir si le syndrome endocrinien influe sur l'évolution de la cirrhose, et dans quelle mesure.

Après ces observations, suivies de commentaires, nous terminons le premier chapitre de l'étude concernant les relations entre les syndromes pluriglandulaires et les

cirrhoses. Les auteurs ont constaté le parallélisme qui existe entre les disfonctionnements glandulaires et les cirrhoses. Quelques observations très rares, que nous avons citées plus haut, ont démontré que ce parallélisme n'était pas toujours absolu. En effet, l'atteinte glandulaire précédait parfois la cirrhose, comme c'est le cas des observations I et III.

Nous pensons que les auteurs n'ont pas assez insisté sur la chronologie d'apparition des signes de l'insuffisance glandulaire d'une part, et de la cirrhose d'autre part.

L'étude étiologique des auteurs les amène à des constatations différentes, car les uns incriminent le facteur maladie (tuberculose et syphilis), les autres le facteur toxique (alcool).

Quel que soit le processus en question, ils sont d'avis que leur action se fait simultanément sur les glandes à sécrétion interne. Mais devant les quelques observations où l'atteinte glandulaire était très précoce par rapport à l'apparition des premiers symptômes de l'atteinte hépatique, ils se sont demandé si l'atteinte des glandes endocrines exerçait une action directe sur l'apparition des cirrhoses.

C'est maintenant, grâce aux recherches récentes dues à de Gennes, Delarue et Véricourt, et aux contributions de Germain et Morvan, Ledoux et Baufle que nous ouvrons le deuxième chapitre sur la corrélation du syndrome pluriglandulaire et des cirrhoses.

En 1931, de Gennes, Delarue et Véricourt ont observé le cas d'un garçon de 20 ans qui est entré à l'hôpital Saint-Antoine pour des signes d'insuffisance cardiaque

grave. Les parents du garçon ont été frappés de ne voir se produire, chez lui, aucun phénomène pubertaire.

Il présente l'aspect d'un grand asystolique, avec cyanose, œdème, ascite et épanchement dans les plèvres.

La peau, mince et fine, présente une teinte mélangée de cyanose et de mélanodermie. Absence de poils aux aisselles et au pubis. Les organes génitaux sont de petit volume et les testicules atrophiés. Le malade meurt quatre mois plus tard.

A l'autopsie, on constate une cirrhose hépatique et une infiltration pigmentaire intense du foie, du pancréas, des ganglions, et une aplasie endocrinienne considérable portant surtout sur le corps thyroïde, les surrénales, le pancréas et les testicules.

Ces mêmes auteurs, frappés par la ressemblance avec l'observation faite par eux il y a quatre ans, publièrent, en 1935, une deuxième observation.

Ici, il s'agit d'un homme de 35 ans, amené à consulter pour des troubles d'insuffisance cardiaque, dyspnée, hépatomégalie et légers œdèmes. En dehors de signes cardiaques, il présente un foie volumineux, dur, sans ascite et une pigmentation d'un brun sale, au niveau des parties découvertes. L'examen montre des signes très nets d'infantilisme régressif.

Dans ces deux observations, on trouve, à peu près identiques, les trois éléments du syndrome :

- 1° cirrhose pigmentaire;
- 2° insuffisance cardiaque grave;
- 3° infantilisme régressif avec atrophie testiculaire et perte des caractères sexuels secondaires.

S'il est difficile de préciser la filiation de ces divers éléments et leur ordre chronologique, il semble que dans les deux cas les signes endocriniens aient été les premiers en date et aient précédé de longtemps l'apparition de la pigmentation, de l'hépatomégalie et de l'insuffisance cardiaque.

Il y a, dans tous ces faits, l'affirmation d'une corrélation endocrinienne et hépatique dont l'existence ne saurait être niée, et qui soulève un problème pathogénique du plus haut intérêt : celui de l'origine endocrinienne de certaines cirrhoses.

Quand on veut remonter plus haut et établir les voies de cette genèse, on ne trouve plus, pour le moment, qu'incertitude ou hypothèses. Un fait cependant est très frappant : dans aucun des cas observés, on ne trouve les étiologies habituelles des cirrhoses : tuberculose, syphilis ou alcoolisme.

Dans l'observation que nous venons de citer, le jeune homme était exempt de toute tare antérieure.

En se basant sur l'ordre chronologique de l'apparition des symptômes, il est difficile d'admettre que l'hépatite soit primitive, les lésions endocrines secondaires.

La plupart des observations ont démontré que les lésions endocriniennes étaient les premières en date.

Dans la première, l'examen anatomique paraissait bien montrer le caractère congénital des lésions glandulaires. On peut admettre l'antécédent du fait endocrinien.

Depuis la publication de ces faits, les auteurs ont recherché plus attentivement l'étiologie endocrinienne dans

les cirrheses. C'est en 1937 que A. Germain et A. Morvan ont rapporté une observation qui a contribué à élargir et à appuyer la thèse de de Gennes, Delarue et Véricourt.

OBSERVATION IV (résumée)

(par A. Germain et A. Morvan)

Maçon, 46 ans, entré à l'hôpital maritime de Lorient le 21 juillet 1936, pensionné depuis 1932 pour cirrhose pigmentaire qu'on a crue au début paludéenne; présente des troubles cardiaques qui ont débuté un an auparavant par une dyspnée.

Depuis 6 mois, l'état du cœur s'aggrave et le malade dort à demi assis. Il y a trois mois, survient une crise d'asystolie avec anasarque, dont le malade se relève avec peine et incomplètement.

Antécédents : en 1910, réformé temporairement pour infantilisme avec atrophie testiculaire.

En 1914, il est pris bon pour le service armé.

En 1916, il contracte en Orient le paludisme.

Il a subi quelques accès fébriles espacés, et depuis tout est rentré dans l'ordre, car, aux examens faits de 1919 à 1923, on ne trouve pas de séquelles du paludisme.

Marié en 1920, il a deux enfants apparemment bien portants et normaux.

En 1924, on constate chez lui un gros foie.

En 1930, apparaît au visage et aux mains une pigmentation anormale, coïncidant avec une asthénie très marquée, et un amaigrissement léger qui va en augmentant; en 1930, il pesait 50 kgs; en 1936, il ne pèse que 43 kgs.

A l'examen, on constate : une mélanodermie, pas de pigmentation des muqueuses. Foie gros, dur et un peu douloureux à la pression; rate percutable sur quatre centimètres de hauteur. Absence d'ascite et de circulation collatérale. Présente des alternatives de diarrhée et de constipation, asthénie, fatigabilité. Sujet chétif, de petite taille, a une voix grêle.

Les poils pubiens et axillaires sont rares. La verge est de faible dimension, testicules petits d'un volume d'amande, mous et indolents à la pression.

Depuis quelques années, frigidité et impuissance totale. Peau sèche, écailleuse, sécrétion sudérale abolie.

La palpation du cou ne révèle pas de corps thyroïde appréciable.

T. A. (Pachon), 11-9-8,5.

On ne trouve aucun stigmate d'intoxication alcoolique ou d'atteinte syphilitique.

Urines, volume : 700 cm³. Urée : 12 gr. Chlorure : 9 gr.

Albumine : 0 gr. 75 p. 1.000.

Sang-Urée : 0 gr. 24.

Cholestérine : 1 gr. 12.

Bilirubine : 4 mgr.

Polypeptides : 43 mgr.

Soufre total : 0 gr. 666.

Soufre oxydé : 0 gr. 629 p. 1.000 du sang total.

L'auteur démontre par ce cas que l'atteinte génitale précoce d'une part, et l'absence de signes d'alcoolisme et de syphilis d'autre part, viennent à l'appui de l'hypothèse de l'origine glandulaire de cette cirrhose.

Il note également l'excès notable du soufre sanguin qui est en faveur d'une insuffisance de la fonction thiopexique des surrénales, en même temps qu'une infiltration sclérosidérosique qu'il croit être secondaire à l'hépatite pigmentaire.

Récemment, Ledoux et Baufle ont fait une étude clinique sur le rôle de l'hypophyse au cours de la cirrhose pigmentaire.

Ils citent les observations de quatre malades, dont deux atteints de diabète bronzé. La **pigmentation de leurs** téguments était peu accentuée. Deux présentaient un foie hypertrophique et une atrophie des organes génitaux. Les poils du pubis et les aisselles étaient très raréfiés, et dans un cas totalement absents. L'un de ces malades présentait, en plus, une asystolie irréductible dont il est mort quelques mois plus tard.

Dans les deux autres cas, il s'agissait également de malades atteints d'un syndrome hypophyso-génital. Mais leur teint était très pigmenté, véritable teint de nègre. Si tous les deux présentaient une pigmentation adissonienne, les auteurs ne croient pas qu'il faille incriminer le dysfonctionnement surrénalien, car ils n'étaient pas hypotendus et leur légère asthénie fut vite améliorée par l'injection de la vitamine C. Tous les deux, comme dans le

premier cas, étaient atteints d'hypofonctionnement des glandes génitales.

Toutes ces observations imposent les conclusions suivantes : les signes polyglandulaires sont fréquents au cours de certaines cirrhoses du foie. Plus ou moins précoces, ils précèdent parfois les manifestations hépatiques. — Infantilisme, impuissance génitale, asthénie, dépilation, acromégalie, voilà les symptômes que l'on rencontre le plus fréquemment.

ESSAI ETIOLOGIQUE

L'étiologie et la pathogénie des cirrhoses en général, et des cirrhoses pigmentaires en particulier, sont insuffisamment connues. On incrimine tantôt la syphilis ou la tuberculose, tantôt l'alcoolisme. Il ne saurait, évidemment, être question de diminuer l'importance de ces facteurs infectieux ou toxiques dans la genèse des cirrhoses. Dans les antécédents de maints malades, on relève, en effet, l'existence de la syphilis ou de l'imprégnation éthylique. Mais il serait difficile d'affirmer que le processus spécifique infectieux ou toxique constitue l'agent pathogène des cirrhoses; pour beaucoup d'auteurs, l'alcoolisme, la tuberculose et même la syphilis ne joueraient qu'un rôle adjuvant, favorisant l'éclosion des cirrhoses.

Quoi qu'il en soit — il nous est impossible, dans ce travail, d'insister davantage sur ces notions — il est certain que l'on ne décèle aucun stigmate de syphilis, de tuberculose ou d'alcoolisme, au cours de nombreuses cirrhoses et diabètes bronzés. Si ces faits sont troublants, ils ne sauraient, cependant, écarter avec certitude, même dans ces cas, l'ingérence d'un processus spécifique ou alcoolique voilé.

D'autre part, quelques auteurs signalèrent, il y a déjà longtemps, la présence des signes d'insuffisance glandulaire, ou plutôt polyglandulaire, au cours de certaines cirrhoses hépatiques. Les observations concernant les perturbations glandulaires se multiplièrent ces dernières

années grâce, notamment, à notre meilleure connaissance des glandes à sécrétion interne. Il y a mieux : ce que les premiers auteurs considérèrent comme une curieuse coïncidence incite, à l'heure actuelle, à rechercher une corrélation plus ou moins étroite, entre le disfonctionnement de quelque glande à sécrétion interne d'une part, et la cirrhose hépatique d'autre part.

La fréquence des signes endocriniens dans les cirrhoses hépatiques a conduit, tout naturellement, certains auteurs à individualiser un vrai syndrome : le syndrome pluriglandulaire à participation hépatique qui a été étudié dans la thèse de Jona Israël, et qui a trait non seulement aux cirrhoses, mais aussi à d'autres manifestations hépatiques, en particulier ictériques.

Il faut, toutefois, avouer que les signes d'insuffisance glandulaire se rencontrent avant tout, ou — ce qui est peut-être plus exact — sont particulièrement nets dans les cirrhoses pigmentaires.

S'agit-il d'un simple parallélisme, c'est-à-dire faut-il admettre que le même agent pathogène lèse à la fois le parenchyme hépatique et les glandes à sécrétion interne? Ou bien l'atteinte hépatique est-elle primitive et celle des autres glandes secondaires, ou inversement?

Il n'est point facile de donner une réponse satisfaisante à ces questions. Tout au plus peut-on essayer de dégager des données cliniques, ainsi que des constatations anatomo-pathologiques et expérimentales, quelques points intéressants.

Les données expérimentales sont malheureusement rares. On peut passer rapidement sur les expériences faites sur les lapins et les cobayes; chez ces animaux, on pro-

voque, assez facilement, à partir de l'hémolyse, des cirrhoses non pigmentaires.

L'expérience de Taylor, Stiven et Reid est plus intéressante. Ces auteurs, après avoir pratiqué cinquante ablations totales du pancréas chez le chat, compensèrent la carence de la sécrétion interne par des injections d'insuline; ils sacrifièrent un chat après une survie de 32 semaines, sans insuline, et constatèrent une sidérose massive et généralisée et une atrophie régressive des testicules avec aspermie totale.

Chez le même animal, Villaret, J. Bezançon et Even obtinrent, après dépancréatation complète, une sidérose hépatique associée au diabète.

L'étude anatomo-pathologique révèle des faits intéressants. Les observations abondent, dans lesquelles on trouve une atteinte caractérisée des différentes glandes à sécrétion interne.

Ces observations se rapportent avant tout aux cirrhoses pigmentaires. De même que le parenchyme hépatique, les surrénales, les glandes génitales, la thyroïde et même l'hypophyse présentent une sidérose et parfois une cirrhose. Il est difficile de dire quelle glande est le plus fréquemment touchée; généralement, plusieurs, sinon toutes, le sont à des degrés divers.

Toutes ces constatations, si elles sont intéressantes, n'apportent que peu de lumière sur l'étiologie et la pathogénie des cirrhoses. Il est vrai qu'elles établissent, d'une façon indiscutable, les atteintes glandulaires, et éclaireissent, par là, bien des points cliniques. Mais elles sont incapables de désigner l'organe touché en premier lieu. Tout se passe comme si tous les organes étaient frappés,

simultanément, par un même processus dégénératif ou autre.

C'est d'ailleurs bien à cette conclusion que s'arrêtent la plupart des auteurs. Le pigment ferrugineux envahirait simultanément les différents organes de l'économie, pour provoquer, secondairement, leur sclérose.

Puisqu'aussi bien les données expérimentales que les constatations anatomo-pathologiques furent, jusqu'à présent, insuffisantes pour faire avancer le problème, force nous est d'envisager, avec plus de précision, les faits cliniques.

Dans une première série de faits, on est frappé par l'extrême fréquence des perturbations des glandes génitales et des thyroïdes, associées aux cirrhoses pigmentaires. Nous avons cité, au chapitre précédent, quelques observations des plus caractéristiques. Atrophie testiculaire ou ovarienne, impuissance, sécheresse de la peau, chute des poils, voilà des symptômes que l'on voit couramment, accompagnés souvent d'une certaine asthénie et d'hypotension artérielle, ce qui indique, en plus, une insuffisance des glandes surrénales.

Les signes dus à un dysfonctionnement glandulaire ou polyglandulaire ne sont également pas rares dans les atteintes hépatiques autres que la cirrhose pigmentaire. Déjà Gilbert et Lereboullet avaient décrit des cirrhoses biliaires avec infantilisme; Rocco, Cabo et Cordo notent l'atrophie testiculaire au cours de cirrhoses alcooliques banales; il faut aussi rappeler le syndrome pluriglandulaire à participation hépatique de Villaret, Bith Bernal et Guillaïn.

Les symptômes endocriniens apparaissent tantôt simultanément, tantôt même après l'atteinte hépatique. Et dans

un certain nombre de cas, l'ordre chronologique en est tout différent; les signes de la série endocrinienne sont incontestables bien avant les manifestations hépatiques. Qu'il suffise de citer l'observation de Laignel-Lavastine, Troiser et Bouquien, dans laquelle la dépilation survint de nombreuses années avant la cirrhose, ainsi que les quelques cas publiés par de Gennes en 1936 et dans lesquels les signes d'aplasie génitale et d'infantilisme régressif précédèrent nettement l'hépatite pigmentaire.

Ces faits, d'une importance capitale, permettent d'envisager l'hypothèse d'une perturbation hormonale antérieure à l'atteinte hépatique; ils sont d'autant plus intéressants que dans beaucoup de cas toute notion d'infection spécifique ou d'intoxication fait défaut. Les atteintes hépatiques sans cause bien définie sont à rapprocher des cirrhoses des vieillards, décrites par Roussy et Vermes, et qui se manifestent, en dehors de tout stigmate de syphilis ou d'alcoolisme, à l'âge des involutions glandulaires.

Cette seconde série de faits plaide en faveur des deux points suivants : 1° l'apparition précoce des symptômes de la série glandulaire semble indiquer une atteinte primitive des glandes à sécrétion interne, et peut-être un retentissement direct ou indirect de leurs perturbations, sur le parenchyme hépatique; 2° l'absence de toute autre notion étiologique et la fréquence des signes glandulaires, plus ou moins précoces, suggèrent l'idée d'une atteinte hépatique d'origine glandulaire.

Nous n'avons nullement l'intention de généraliser ces hypothèses. On ne peut, pour le moment, que constater leur vérification clinique, dans certains cas. Il est à souhaiter que des investigations cliniques minutieuses — en

effet, les atteintes glandulaires ne se manifestent, au début, que par des signes discrets qui passent souvent inaperçus --- et les progrès de dépistage biologique d'un dysfonctionnement glandulaire, fassent avancer l'étude de ces questions, importante non seulement au point de vue théorique, mais aussi pratique, c'est-à-dire thérapeutique. D'ores et déjà l'opothérapie chez certains cirrhotiques a à son actif plusieurs succès intéressants. Ainsi les preuves thérapeutiques viennent corroborer les constatations cliniques.

Peut-on aller encore plus loin et se demander, non seulement si les atteintes polyglandulaires sont antérieures et causales du trouble hépatique, mais quelle glande à sécrétion interne est touchée en premier lieu?

Le problème, vu sous cet angle, se prête très difficilement à l'étude, et cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le rôle de chaque glande en particulier est, à l'heure actuelle, assez obscur. Pour tel signe, on incrimine tantôt la surrénale, tantôt la thyroïde, tantôt les testicules. Il existe ensuite une corrélation indiscutable, une interaction entre les différentes hormones de l'économie. L'action des prolans hypophysaires, par exemple, sur les glandes génitales, n'est plus à démontrer. Les expériences de Taylor, Stiven et Reid, ainsi que celles de Villaret, J. Bezançon et Even que nous avons citées, apportent quelques éclaircissements curieux sur la synergie glandulaire, pancréato-hépatique ou pancréato-testiculaire.

L'étude de la synergie glandulaire, dans son ensemble, sortirait des cadres assignés à ce travail. Nous voudrions seulement, avant de terminer ce chapitre, dire quelques

mots sur une glande dont l'atteinte semble, dans plusieurs cas de cirrhose hépatique, manifestement primitive : il s'agit de l'hypophyse.

L'observation de Paiseau et Oumansky, pour ne citer que celle-ci, est particulièrement caractéristique : acromégalie, gigantisme, diabète insipide précédant la cirrhose avec splénomégalie.

Carnot et J. Caroli trouvent, à l'autopsie d'un diabétique bronzé avec acromégalie, une hypertrophie notable de la glande pituitaire avec hyperéosinophilie diffuse.

Ledoux et Bauffe décèlent, dans les urines d'un de leurs malades cirrhotiques, un excès de thyreo et gonadostimuline, ce qui indique un hyperpituitarisme.

Dans d'autres cas de syndromes polyglandulaires, l'hypophyse joue son rôle de « chef de file » du système endocrinien. Un malade de Rattery et P. Froment, atteint de cirrhose pigmentaire, d'impuissance génitale et de diabète insulino-résistant, a été grandement amélioré par la radiothérapie hypophysaire.

Ainsi, la clinique, la thérapeutique et l'anatomie pathologique concourent à mettre en lumière le rôle de l'hypophyse dans certaines cirrhoses hépatiques, accompagnées ou non de manifestations polyglandulaires.

CONCLUSIONS

De nombreux travaux ont établi l'existence d'un dysfonctionnement des glandes à sécrétion interne dans certaines atteintes hépatiques, et notamment dans les cirrhoses.

Les constatations cliniques et anatomo-pathologiques ont conduit à la description d'un syndrome pluriglandulaire à participation hépatique.

Jusqu'à ces dernières années, on ne faisait que noter le parallélisme entre les perturbations hormonales et les lésions hépatiques; les atteintes de ces différents organes étaient considérées comme concomitantes.

La fréquence des symptômes de la série hormonale préexistant à toute lésion hépatique, tend à faire réviser ces notions; l'origine endocrinienne de certaines cirrhoses, bronzées ou autres, paraît vraisemblable.

Il est difficile, à l'heure actuelle, d'assigner à une seule hormone un rôle prépondérant; peut-être faut-il admettre une atteinte primitive à l'hypophyse — et quelques observations sont démonstratives à cet égard — à la base du syndrome pluriglandulaire.

La participation de toutes les glandes à sécrétion interne est possible; toutefois, l'association hypophyso-

thyroïdo-génitale est la plus caractéristique et la plus constante.

Le traitement de certaines cirrhoses doit s'inspirer de ces notions étiologiques. D'ores et déjà, bien des malades ont bénéficié de l'opothérapie et de la radiothérapie.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU

Vu : *Le Président de Thèse,*
TANON

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Althausen et Kerr.* — *Endocrinology*, oct. 1927.
- Besançon, de Gennes, Delarue et Véricourt.* — *Presse Méd.*, 7 mars 1936.
- Claude et Sourdel.* — *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 3 juill. 1912.
- Fournet.* — Thèse de Paris, 1932.
- Germain (A.).* — *Presse Méd.*, 5 févr. 1938.
- Germain (A.) et Morvan.* — *Bull. de Soc. Méd. Hôp. Paris*, janv. 1937.
- Jona Israël.* — Thèse de Paris, 1931.
- Laignel-Lavastine, Troisième et Bouquien.* — *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, mai 1931.
- Labbé (M.), Boulin, Azerad et Uhry.* — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 13 mars 1931.
- Labbé (M.), Boulin, Azerad et Uhry.* — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 18 mars 1932.
- Labbé (M.), Boulin et Ullman.* — *Presse Méd.*, 11 nov. 1936.
- Paisseau et Oumansky.* — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 14 fév. 1930, p. 267.

Ledoux et Baufle. — Bull. de l'Acad. Méd., 23 nov. 1937.

Oumansky et Longuet. — Presse Méd., 12 mars 1938,
p. 388.

Roussy et Vermes. — Soc. Int. de Path. Geogr. Genève,
oct. 1935.

Siebert. — Beitr. z. path. Anat. u; z. allg. Path, 14 fév.
1930, 84, 111.

Taylor, Stiven et Reid. — Journ. of Pathology and Bact.,
nov. 1931.

Villaret, J. Besançon et Even. — Bull. et Mém. Soc. Méd.
Hôp., 20 mai 1932, p. 779.

Villaret, Bith, Bernal et Guillain. — Rev. Méd. Chir. des
mal. du foie, du pancréas et de la rate, janvier 1931.

1111